

Овсова О.В., Николаева Е.Б., Никитина Н.В., Корякина О.В., Максимова А.О., Моричева Е.А

Синдром Ретта у пациенток в Свердловской области

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ГБУЗ Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», г. Екатеринбург

Ovsova O.V., Nikolaeva E.B., Nikitina N.V., Koryakina O.V., Maksimova A.O., Moricheva E.A.

Rett syndrome of patients from Ural region

Резюме

В статье изложены данные анализа случаев синдрома Ретта, диагностированных в Свердловской области. Исследование включает 17 пробандов. Данная нозология является одним из частых наследственных моногенных синдромов, связанных с умственной отсталостью и судорогами среди девочек. Диагноз основывается на наличии олигофрении, стереотипных движений рук и утраты навыков. В статье показаны особенности клинического течения и диагностические симптомы, данные МРТ-картины головного мозга и ДНК-анализа пациентов.

Ключевые слова: синдром Ретта, умственная отсталость, стереотипные движения рук, судороги, МРТ головного мозга, ДНК-анализ

Summary

The article deals with Rett syndrome by patients from Sverdlovsk region. The study included 17 patients. This nosology is one of the frequent monogenic inherited pathology related to the syndromes with the mental retardation and seizures among girls. The diagnosis of syndrome is based on the oligophrenia, stereotyped hand movements and loss of habits. The article describes clinical features and diagnostic symptoms, MRI studies of the brain and DNA-analysis of this disease.

Key words: syndrome, oligophrenia, stereotyped hand movements, MRI studies and DNA-analysis

Введение

Синдром Ретта (RTT, «умственная отсталость+», OMIM: 312750) - одно из наиболее распространенных заболеваний в ряду наследственных форм умственной отсталости у девочек. Данное заболевание впервые описал австрийский педиатр Андреас Ретт (A. Rett, 1966г) [1,3,6]. Синдром Ретта относится к группе нейроповеденческих синдромов – расстройств развития, включающие специфические отклонения в развитии неврологических и психических функций с формированием особого, иногда патогномичного комплекса психических и неврологических расстройств. [2,5,6] В основном, заболевание встречается у девочек: частота составляет 1:10000 – 1:15000. В настоящее время мутации в X-сцепленном гене MECP2 рассматриваются как основная причина возникновения синдрома. [1,2,3,4,5] Синдром Ретта характеризуется нормальным развитием ребенка до 6-18 месяцев с последующей утратой им сформированных ранее навыков. [1,2,5,6] Имеет постадийное течение, 4 стадии. Первые признаки болезни включают замедление психомоторного развития ребенка, потерю интереса к играм, диффузную мышечную гипотонию - стадия стагнации. Далее следует период регресса нервно-психического развития, который начинается в возрасте 1-3 лет. В течение нескольких недель — месяцев ребенок утрачивает ранее приобретенные навыки: пропадают целенаправленные

движения рук, он перестает говорить. Одновременно появляются характерные стереотипные движения, напоминающие “мытье рук”. По окончании фазы регресса наступает третья стадия (псевдостационарная), охватывающая длительный период дошкольного и раннего школьного возраста. Характерна глубокая умственная отсталость, судорожные припадки, дистония мышц, атаксия, гиперкинезы и др. [1,4,6] К концу первого десятилетия жизни начинается четвертая стадия - тотальной деменции, поздней деградации двигательных функций. Пациенты становятся обездвиженными, нарастают спастичность, мышечные атрофии и вторичные ортопедические деформации.

Материалы и методы

Настоящая работа содержит результаты выборочного исследования 17 пациенток с синдромом Ретта, наблюдающихся на базе КДЦ «Охрана здоровья матери и ребенка» г. Екатеринбурга. Был проведен ретро- и проспективный анализ. В исследование вошли пациентки с ранней стадией заболевания, в возрасте от 1 года 3 месяцев до 10 лет (средний возраст - 5 лет 3 месяца). Протокол исследования включал: сбор перинатального и семейного анамнеза, оценку неврологического и соматического статуса, осмотр генетики, данные молекулярно-генетической диагностики (ФертиЛаб, НИКИ педиатрии

молекулярно-цитогенетическая лаборатория института, г.Москва), цитогенетическое исследование, тандемной масс-спектрометрии (ГБУЗ СО КДЦ ОЗМР), данные параклинических исследований (электроэнцефалографии, эхоэнцефалографии, магнитно-резонансной томографии, электрокардиографии, ЭхоКГ, УЗИ брюшной полости и почек осмотра окулиста, ГБУЗ СО ОДКБ №1). Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики с использованием программы Microsoft Excel, пакета программ STATISTICA for Windows, версия 6.0, Microsoft office Excel 2003 for Windows.

Результаты и обсуждение

По данным регистра наследственных заболеваний в Свердловской области в настоящее время зарегистрировано 33 пробанда с синдромом Ретта (n=33). У 25 пациенток диагноз подтвержден ДНК-анализом (75,7%). Настоящее исследование включило анализ 17 случаев данного заболевания у девочек (51%).

Средний возраст постановки диагноза составил 5 лет 4 месяца (5,32±2,85). Средний возраст дебюта заболевания - 8 месяцев (8±0,32). Минимальный и максимальный возраст дебюта составили 3 месяца и 3 года соответственно. Ранние проявления болезни включали задержку статико-моторного и психо-речевого развития - 71%, n=12. Половина пациенток в дебюте демонстрировали утрату навыков (способность держать голову, сидеть, стоять) - 53% (n=9). У большинства больных девочек отмечалась мышечная гипотония - 82%, n=14. Судороги регистрировались в 11,8% случаев (n=2).

Прослеживается стадийность синдрома Ретта у всех пациенток в данной выборке. В первую стадию попадают 2 исследуемых случая (13%), во второй стадии 11 случаев (64%) и в третьей стадии 4 исследуемых пациентки (23%). Больных с 4 стадией заболевания в данной выборке нет. Клинические особенности исследуемых девочек оценивались по диагностическим критериям Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group (1988) [1,5,6]. Результаты представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, у всех пациенток грубая задержка речевого развития, проявляющаяся преимущественно сенсорно-моторной алалией, в речи только слоги, ограниченное количество слов с последующей их утратой. У 88% девочек отставание в статико-моторном развитии, при этом 72% детей на момент исследования

самостоятельно не ходят, спастический тетрапарез сформировался у 18%. Больные с синдромом Ретта позже начали сидеть, стоять и ходить. К концу первого года жизни отмечаются первые признаки задержки моторного развития, регресс приобретенных навыков. Почти у всех пациенток регистрируются стереотипные движения - 94%, с преобладанием характерных для синдрома Ретта «моющих» движений. У 76% девочек отмечались множественные стереотипии (рисунок 1).

Рис 1. Стереотипные движения у пациенток с синдромом Ретта (%).

Больше половины случаев заболевания сопровождаются развитием симптоматической эпилепсии - 64% (n=11). У трети пациенток приступы носят генерализованный характер и резистентны к противоэпилептической терапии (n=6). Серийное течение отмечается у 23,5% девочек (n=4). Так же диагностированы парциальные, аксальные тонические пароксизмы, атипичные абсансы, миоклонии - 29% (n=5). У 55% приступы сопровождались изменениями на электроэнцефалографии: субклиническая эпилептиформная активность, мультирегионарная активность, умеренные диффузные изменения, грубые изменения ЭЭГ с патологическим феноменом волна-подавление, эпилептический очаг в левой теменной доле, в центрально-височной области.

Среди других клинических проявлений в неврологическом статусе больных отмечались: вегетативные расстройства - 77%, нарушение координации движений (атаксия) - 24%, глазодвигательные нарушения (страбизм) - 35%, бруксизм - 17%, тремор верхних конечностей - 17%. Нарушения поведения аутистического спектра наблюдаются у 64% пациенток (n=11).

У большинства девочек выражена задержка физического развития - 88%. Среди других клинических проявлений у больных выявлены дыхательные расстройства (апноэ, гипервентиляция) - 18% (n=3); аэрофагия - 12% (n=2).

Нейровизуализация (магнитно-резонансная томография головного мозга) была проведена 13 пациенткам,

Таблица 1. Диагностические критерии Синдрома Ретта.

Клинический признак	Абсолютное значение	%
Задержка статико-моторного развития	15	88
Задержка моторно-речевого развития	17	100
Стереотипные движения	16	94
Эпилепсия	11	64
Вегетативные расстройства	13	77
Косоглазие	6	35
Атаксия	4	24
Бруксизм	3	17
Апноэ	3	17
Задержка физического развития	15	88

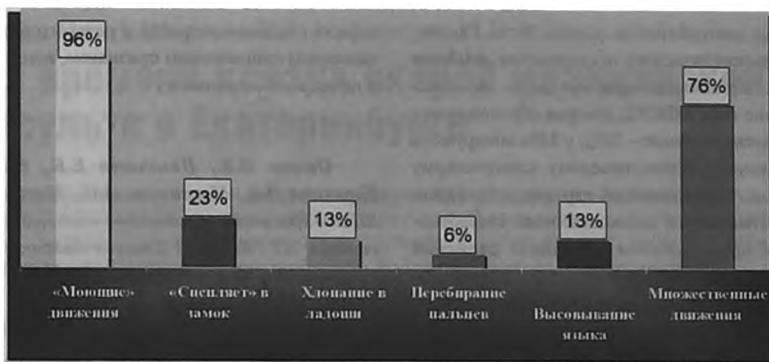


Рис.1. Стереотипные движения у пациенток с синдромом Ретта (%).

Средний показатель окружности головы – $47,058 \pm 1,98$ см

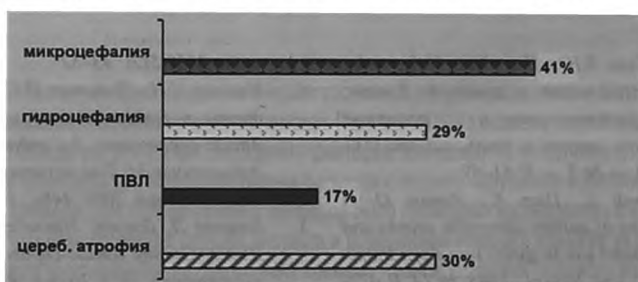


Рис.2 Диагностические симптомы МРТ у больных с синдромом Ретта (%)

при этом изменения выявлены у 69% исследованных: у 5 девочек отмечена гидроцефалия (29%), у 3-х перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия (17%), у 4-х признаки церебральной атрофии (30%). У 41% пациенток сформировалась приобретенная микроцефалия, что является характерным для синдрома Ретта, средний показатель окружности головы – $47,058 \pm 1,98$ см (рисунок 2).

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лабораториях Федерального уровня (ФертиЛаб, НИКИ педиатрии молекулярно-цитогенетическая лаборатория НИКИ педиатрии, г. Москва). Анализ показал, что 100% исследованных случаев являются спорадическими, и обусловлены мутациями de novo в гене MECP2. В крови матерей аналогичных изменений не обнаружено. Выявлены молекулярные дефекты преимущественно в 4 экзоне гена MECP2 в гетерозиготном состоянии. У 76% больных (n=13) обнаружены нонсенс-мутации в 4 экзоне гена MECP2, включая C808C->T,p.R270X, c502c->T R168X; у 13% пациенток - делеции гена MECP2 (в том числе, делеция в 4 экзоне гена MeCP2, c.1142del33, p.P381fs); клинически проявляются гораздо тяжелее типичной нонсенс-мутации. У 11% (n=2) выявлены миссенс мутации, в том числе в третьем экзоне гена MECP2 (chrX:153296777G>A) (рисунок 3).

На этапе дифференциальной диагностики кариотипирование проведено 76,5% пациенток (n=13). У 92% девочек – нормальный кариотип - 46,XX, вариант полиморфизма обнаружен у одной больной (двойные спутники на коротком плече хромосомы 15) – 8%. Исследование

на 9 микроделеционных синдромов методом «Prenatal VoBs» проводилось у 17,6% (n=3), патологии так же не выявлено. Анализ аллельного метилирования промоторной области гена SNRPN методом метилспецифической ПЦР использовался у 17,6% (n=3), синдром Анеглмана исключен. Тандемная масс-спектрометрия применялась у 47% девочек (n=8). Данные за наследственные аминокислотурии, органические ацидурии и дефекты б-окисления жирных кислот не обнаружено.

Заключение

Таким образом, в проанализированной выборке у пациенток отмечается типичное течение данного синдрома, стабильность процесса, соответствующие клини-



Рис.3 Результаты молекулярно-генетического исследования больных с синдромом Ретта (%).

ческим критериям диагностики синдрома Ретта. По данным молекулярно-генетического исследования наиболее часто у больных зарегистрирована мутация – нонсенс-мутация в 4 экзоне гена MECP2, которая обуславливает типичное клиническое течение – 76%, у 13% обнаружена делеция, приводящая к более тяжелому клиническому течению синдрома. В клинической картине у большинства пациенток отмечаются множественные стереотипные движения, с преобладанием «моющих» движений рук, алалия, аутистиподобные нарушения поведения. Больше половины случаев синдрома Ретта сопровождаются дистрофическими изменениями в головном мозге. Синдром Ретта на ранних стадиях характеризуется изменением мышечного тонуса с тенденцией к гипотонии. За-

держка статико-моторного и речевого развития является основным клиническим признаком, который проявляется в дебюте заболевания. ■

Овсова О.В., Николаева Е.Б., Никитина Н.В., Корякина О.В., Максимова А.О., Моричева Е.А., ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ГБУЗ Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Овсова Ольга Викторовна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, +79122831917, ovsovaolga@mail.com

Литература:

1. Ворсанова С.Г., Улас В.Ю., Демидова И.А. и др. Современные представления о синдроме Ретта: клинические, цитогенетические и молекулярные исследования // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1999. — № 3. — С. 61–69.
2. Hagberg B., Aicardi J., Dias K., Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome. Report of 35 cases // Ann. Neurol., 1983, № 14, P. 471-479.
3. Мухин К.Ю., Карпова В.И., Безрукова И.С. и др. Синдром Ретта (обзор литературы и описание клинического случая). Русский журнал детской неврологии 2010;5(2): 43–52
4. Козлова С.И., Демидова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Атлас-справочник: 3-е издание, переработанное и дополненное. М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия. 2007. 448с., 236 ил.
5. Кеннет Л. Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник. Пер. с англ. — М., «Практика», 2011. 1024 с., 488 илл.
6. Заболевания нервной системы у детей: в 2-х т. Т1 / Под ред. Ж.Айкарди и др., пер. с англ.; общ. ред. А.А. Скоромца — М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знания, 2013. — с. 568 ил.